

**Stimulation der Thyreotropin-, Prolactin-
und Wachstumshormonsekretion durch
TRH bei Patienten mit Akromegalie und
Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom**

Renate Gay, geb. Dörner

1975

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.E.BUCHBORN

STIMULATION DER THYREOTROPIN-, PROLACTIN- UND WACHSTUMSHORMON-
SEKRETION DURCH TRH BEI PATIENTEN MIT AKROMEGALIE UND
GALAKTORRHOE-AMENORRHOE-SYNDROM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Renate Gay, geb.Dörner

aus Lützen bei Leipzig

Jahr

1975

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 51)



Berichterstatter:	Prof. Dr. P.C. Scriba
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	22. 7. 1975

1. Einleitung
2. Methodik
 - 2.1. TRH-Test
 - 2.2. Radioimmunologische Bestimmungen (RIA)
 - 2.2.1. Prolactin
 - 2.2.2. Wachstumshormon
 - 2.2.3. Thyreotropin
 - 2.3. Normalpersonen und Patienten
3. Ergebnisse
 - 3.1. TRH-Test bei Normalpersonen
 - 3.2. TRH-Test bei Patienten mit aktiver Akromegalie
 - 3.3. TRH-Test bei Patienten mit inaktiver Akromegalie
 - 3.4. TRH-Test bei Patienten mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom
4. Diskussion
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	= Adrenocorticotropes Hormon
CRF	= "Corticotropin releasing factor"
E	= Einheit
FSH ⁺	= Follikelstimulierendes Hormon
GH ⁺	= "growth hormone" = Wachstumshormon
GnRH	= "Gonadotropine releasing hormone"
GR-IH	= "growth hormone release inhibiting hormone"
GRH	= "growth hormone releasing hormone"
HHL	= Hypophysenhinterlappen
hPRL-71/222	= Prolactin-Standard A des MRC
HVL	= Hypophysenvorderlappen
LH ⁺	= Luteinisierungshormon
M	= Mittelwert
MRC	= Medical Research Council, London
MSH ⁺	= Melanozytenstimulierendes Hormon
PIF	= "Prolactin inhibiting factor"
PRF	= Prolactin releasing factor"
PRL	= Prolactin
RIA	= Radioimmunoassay
S	= Standardabweichung
SE	= Standardfehler des Mittelwerts
TRH	= "TSH releasing hormone"
TSH ⁺	= Thyreotropin

+ Ein h vor diesen Symbolen bedeutet: "human".

1. Einleitung

Der Hypophysenvorderlappen nimmt bei der endokrinen Regulation eine zentrale Stellung ein (5). Durch die Sekretion glandotroper Hormone wird die Funktion peripherer Drüsen gesteuert. Von diesen glandotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens Adrenocorticotropin (ACTH), Thyreotropin (TSH) und Gonadotropinen (LH, FSH) werden die direkt am Zielorgan wirkenden Hormone Wachstumshormon ("growth hormone" = GH), Prolactin (PRL), Melanozytenstimulierendes Hormon (MSH) und das in seiner Existenz noch umstrittene Lipotropin unterschieden. Der Hypophysenvorderlappen steht wiederum unter der Kontrolle des Hypothalamus. Hier werden die hypophyseotropen Hormone, sogenannte Releasing- und Inhibiting-Hormone gebildet, die über den vaskulären Kurzschluß des Portalsystems den Hypophysenvorderlappen erreichen (23). Es handelt sich bei den Releasinghormonen um kurzkettige Peptide, von denen das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und das Growth-Hormon-Inhibiting-Hormon (GRIH) -Somatostatin- in ihrer Struktur aufgeklärt und synthetisiert worden sind (3,15,16). Die Existenz eines Releasing-Hormons für das Wachstumshormon (GRH) sowie für ACTH (Corticotropin-Releasing-Faktor = CRF) ist wahrscheinlich, eine ausreichend gereinigte Praeparation steht allerdings noch nicht zur Verfügung und die Strukturanalyse ist deshalb nicht gelungen (16). Für das Prolaktin, das vorwiegend unter inhibitorischer hypothalamischer Kontrolle steht, wird ein Prolaktin-Inhibiting-Faktor postuliert (PIF), bei dem es sich wahrscheinlich um ein biogenes Amin, nämlich Dopamin, handelt (10,28).

Die Wirkung der hypophyseotropen Hormone an den Zielzellen des Hypophysenvorderlappens läuft wahrscheinlich über die Stimulation des Adenylzyklase-Systems, das zur Synthese und Sekretion der jeweiligen Hormone führt, ab (23,28). Dabei besteht eine erhebliche Spezifität der Releasing-Hormone, die durch die spezifischen Eigenschaften der Rezeptoren an den Zielzellen des HVL für das jeweilige Releasing-Hormon garantiert wird. Allein TRH führt sowohl zur Stimulation der TSH-Sekretion der thyreotropen Zellen als auch der Prolaktin-Sekretion an den laktotropen Zellen. GnRH führt zur Stimulation beider Gonadotropine, FSH und LH.

Bei gewissen Erkrankungen der Hypophyse kann die Spezifität der Zielzellen für die Releasing-Hormone verloren gehen. So führt TRH in der Regel beim Gesunden zu keiner Sekretion von Wachstumshormon, wohingegen bei Akromegalie ein Anstieg der hGH-Sekretion nach Applikation von TRH und auch von GnRH beobachtet wurde (25,26).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen sollte sein, inwieweit und mit welcher Regelmäßigkeit TRH bei Patienten mit aktiver und inaktiver Akromegalie zu einem inappropriaten Anstieg der hGH-Sekretion führt. In gleicher Weise wurden Patienten mit Prolaktin produzierenden Adenomen untersucht. Durch den TRH-Test und die nachfolgende Bestimmung von TSH, hGH und Prolaktin sollte einmal die regelrechte Hypophysenvorderlappenfunktion, also Stimulation der TSH- und Prolaktin-Sekretion, zum anderen eine eventuelle Rezeptordegeneration, also ein pathologisches Ansteigen der hGH-Spiegel nach TRH, oder ein fehlendes Ansteigen der Prolaktin-Sekretion nach TRH bei Hyperprolaktinämien aufgedeckt werden.

2. Methodik

2.1. TRH-Test

Der TRH-Test wurde, wie von Pickardt et al. (22) beschrieben, durchgeführt. 200 µg TRH (Hoechst AG, Frankfurt) wurden schnell unter Nüchternbedingungen intravenös injiziert. Blutabnahmen erfolgten -15, 0, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten nach TRH-Gabe. Gemessen wurden hPRL, TSH und hGH.

2.2. Radioimmunologische Bestimmungen

Das Prinzip des Radioimmunoassays (RIA) beruht auf der dem Massenwirkungsgesetz unterliegenden Konkurrenz eines radioaktiv markierten Antigens (Tracer) und nicht markierten Antigens um die Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers (32). Dabei reagieren markiertes und nicht markiertes Antigen allerdings nicht völlig gleich. Bei konstanter Antikörper- und Tracer-Konzentration nimmt, da das nicht markierte Antigen mit dem Tracer um eine definierte Zahl von Bindungsstellen kompetitiert, die gebundene Tracer-Menge bei steigender, nicht markierter Antigenkonzentration ab. Durch den Einsatz bekannter Antigenmengen läßt sich so eine Standardkurve erstellen. Eine Voraussetzung dazu ist die Trennung des gebundenen Antigens (B) vom freien Antigen (F). Die zu diesem Zweck entwickelten Methoden lassen sich in drei Gruppen unterteilen, wobei die Trennung einmal auf der verschiedenen Mobilität von B und F (z.B. Chromatoelektrophorese), auf der Adsorption von F (z.B. Dextrankohle) oder auf einer selektiven Präzipitation des Antigen-Antikörper-Komplexes (z.B. Doppelantikörpermethode) beruht. Die Standardkurve kann linear, semilogarithmisch oder nach RODBARD et al. (24) in Logit-log-Form dargestellt werden, wobei für die beiden letzten Verfahren eine EDV-Auswertung möglich ist (21,24).

2.2.1 Prolaktin

Humanes Prolaktin (hPRL) war das letzte Hypophysenvorderlappen-Hormon, für das die radioimmunologische Bestimmung eingeführt wurde. Dies ist einmal dadurch zu erklären, daß man noch bis 1970 an der Existenz eines eigenständigen humanen laktotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens zweifelte, zum anderen dadurch, daß die Extraktion des hPRL aus der Hypophyse des Menschen große Schwierigkeiten bereitet und die Ausbeute an gereinigtem hPRL pro Hypophyse gering ist (10,28). Da das Antigen zur Immunisation und Gewinnung geeigneter hPRL-Antisera nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand, hatte man sich die Kreuzreaktion von ausgewählten Antisera gegen Schafprolaktin mit hPRL zu Nutzen gemacht und heterologe RIA-Systeme zur Bestimmung des hPRL entwickelt (zit.nach 28). Der von uns verwendete Antikörper (VLS) wurde uns von der National Pituitary Agency, NIAMD, Bethesda, Md., zur Verfügung gestellt. Zur Markierung diente hochgereinigtes LEWIS-hPRL (20), als Standard ein Schwangerenserum, das mit dem MRC-Research Standard A-71/222 geeicht worden war (28). Die Trennung von B und F erfolgte nach dem Doppelantikörperprinzip, die Auswertung nach dem von MARSCHNER et al. (21) angegebenen Verfahren mit der Spline Approximation. Die untere Nachweisgrenze ($B_0 - 3 S$) lag konstant unter $20 \mu\text{E hPRL-71/222/ml}$, wobei $20 \mu\text{E hPRL-71/222}$ in unserem System 1 ng LEWIS-hPRL entspricht.

Der hPRL-Antikörper wies keinerlei Kreuzreaktion mit hPL, TSH, hLH und hFSH auf. Die Kreuzreaktion mit dem hGH-Standard betrug weniger als 0.2 %, d.h. 4000 ng hGH-R00S entsprachen 6 ng LEWIS-hPRL im hPRL-RIA (Abb.1). Erwartungsgemäß fand sich hingegen wegen der ähnlichen molekularen Struktur eine erhebliche Kreuz-

reaktion mit Rinderprolaktin (bPRL) (PD.Dr.Schams, Weihenstephan), dessen Verdünnungskurve unterschiedliche Steilheit aufwies, was wiederum auf die unterschiedliche Immunoreaktivität der beiden Prolaktine hinweist.

Der Normalbereich für gesunde Frauen lag zwischen 170 und 650 μE -71/222/ml, für Männer zwischen 150 und 500 μE /ml.

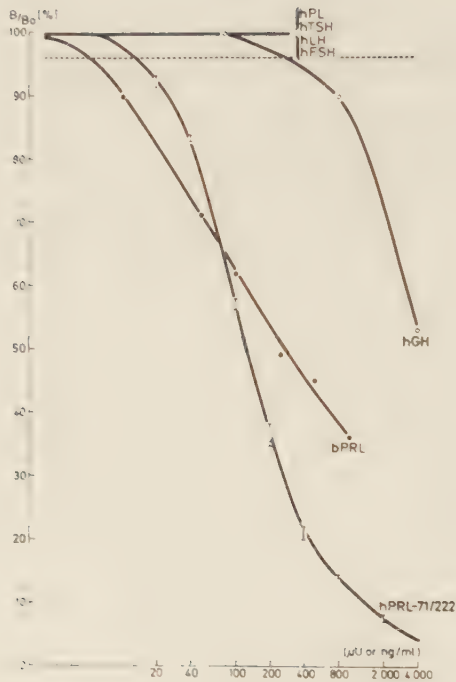


Abb. 1 hPRL-RIA. Die hPRL-Standardkurve ist nach dem Spline-Approximationsverfahren gezeichnet (21). Die hPRL-Konzentration ist in μE hPRL-71/222/ml angegeben. bPRL (ng/ml) zeigt eine ausgeprägte Kreuzreaktion, wohingegen hGH nur 0.2 % kreuzreagiert. hPL, TSH, hLH und hFSH beeinflussen den hPRL-RIA nicht. Die gestrichelte Linie gibt die untere Nachweisgrenze an ($B_0 - 3 S$).

2.2.2. Wachstumshormon

Die Bestimmung des hGH erfolgte mit einem Doppelantikörper-RIA (28). Das als Standard und Tracer verwendete hGH hatte eine biologische Aktivität von mehr als 2 IE/mg hGH-ROOS (Lot Nr. 19156). Gegen die gleiche Präparation wurden in Kaninchen hormonspezifische Antikörper erzeugt. Die Markierung mit ^{125}J erfolgte mit der Chloramin T - Methode. Nach der Vorreinigung auf einer Sephadex G 50 Säule wurde der Proteinpeak auf einer 3 x 110 cm Sephadex G 75 Säule rechromatographiert. Die Vorinkubation betrug vier Tage, die Tracerinkubation drei Tage und die zweite Antikörperinkubation 24 Stunden, jeweils bei 4°C . Trennung und Auswertung erfolgten wie beim hPRL-RIA nach der Spline-Approximation (21). Die Standardkurve reichte von 0.05 bis 4.0 ng/ml (Abb.2).

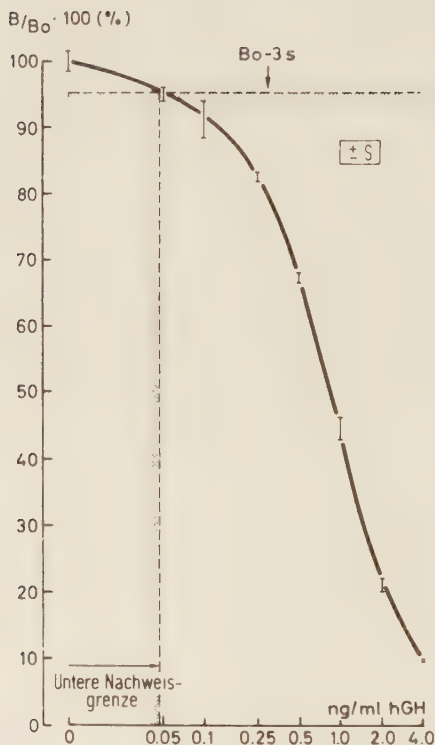


Abb. 2 hGH-RIA-Standardkurve
 Die hGH-Konzentration ist logarithmisch in ng/ml aufgetragen (Abszisse), die Bindung in $B/B_o \times 100 (\%) \pm S$. die untere Nachweisgrenze ($B_o - 3 S$) liegt unter 0.05 ng/ml .

2.2.3. Thyreotropin

TSH wurde mit einer von EHRHARDT et al. (8) optimierten Doppelantikörpermethode radioimmunologisch bestimmt. B/F-Trennung und Auswertung erfolgte wie bei den zwei letzterwähnten RIA-Methoden mit der Doppelantikörperpraezipitation, bzw. Spline-Approximation. Die TSH-Spiegel wurden in $\mu\text{E/ml}$ angegeben.

2.3. Normalpersonen und Patienten

Bei 6 gesunden Männern wurde ein TRH-Test mit Bestimmung der hPRL-, TSH- und hGH-Spiegel durchgeführt. Bei 12 Frauen mit regelrechter Prolaktinsekretion wurden allein die Prolaktinspiegel nach Applikation von TRH bestimmt.

TRH-Teste wurden bei 16 Patienten mit aktiver Akromegalie mit einem basalen hGH-Spiegel, der von 4.2 bis 560 ng/ml reichte, durchgeführt. Ferner wurden 12 Patienten postoperativ untersucht. Dabei lag der basale hGH-Spiegel bei 8 Patienten unter 4 ng/ml. Bei einer Patientin (L.G.), deren präoperativer Wachstumshormonspiegel 560 ng/ml betrug (siehe Tab.1) lag der hGH-Spiegel postoperativ bei 44 ng/ml (siehe Tab.2), bei zwei weiteren Patientinnen bei 26.7 (F.S.) bzw. 25.7 ng/ml (M.N.) (Tab.2). Bei dem Patienten K.K., dessen hGH-Spiegel präoperativ ebenfalls über 100 ng/ml lag (Tab.1), lagen die postoperativen Basalspiegel bei 14.1 ng/ml (Tab.2).

Bei 12 Patientinnen mit einem Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom, Hyperprolaktinämie und Hypophysentumor mit Prolaktinspiegeln zwischen 1232 und 83940 $\mu\text{E/ml}$ wurden in gleicher Weise TRH-Stimulationsteste durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. TRH-Test bei Normalpersonen

Bei 6 gesunden männlichen Probanden wurde ein TRH-Test durchgeführt (Abb.3). Nach Applikation von 200 µg TRH stieg der hPRL-Spiegel von 195 ± 60 µE/ml ($\pm$ S) auf maximal 715 ± 290 µE/ml. Das Maximum war nach 10 Minuten erreicht und fiel kontinuierlich innerhalb der folgenden 75 Minuten ab. Die Steigerung des hPRL-Spiegels entsprach 328 ± 167 %.

Die TSH-Spiegel lagen basal bei 1.8 ± 1.53 µE/ml und stiegen innerhalb von 20 Minuten auf maximal 7.0 ± 4.35 µE/ml an. Die Steigerung der TSH-Spiegel entsprach 383 ± 157 % vom Basalspiegel.

Die hGH-Spiegel zeigten keinen signifikanten Anstieg. Die basalen hGH-Spiegel schwankten zwischen 0.35 und 14.1 ng/ml (Einstichstreß).

Bei 12 Frauen mit regelrechter Prolaktinsekretion kam es zu einem signifikant höheren Anstieg der Prolaktinspiegel im Vergleich zu den Männern. Hier lag das Maximum bei 1500 ± 501 µE/ml. Der Basalspiegel lag ebenfalls mit 344 ± 185 µE/ml deutlich höher bei den Frauen als bei den männlichen Kontrollpersonen (Abb.4).

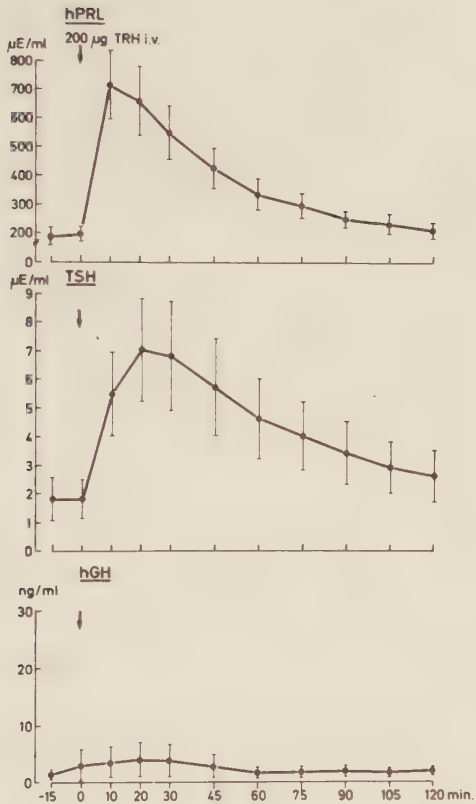


Abb. 3 TRH-Test bei sechs männlichen Normalpersonen
Während es zu einem prompten Anstieg der hPRL-
und TSH-Spiegel kommt, wird die hGH-Sekretion
durch TRH nicht signifikant beeinflusst
($\bar{I} = M \pm SE$).

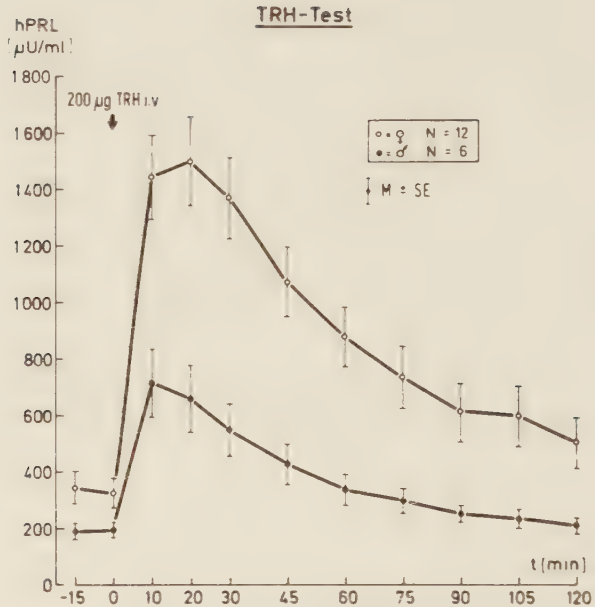


Abb. 4 Vergleich der TRH-stimulierten hPRL-Sekretion bei 6 männlichen und 12 weiblichen HVL-gesunden Personen. Sowohl basal als auch nach Stimulation liegen die hPRL-Spiegel bei den Frauen im Vergleich zu den Männern signifikant höher.

3.2. TRH-Test bei Patienten mit aktiver Akromegalie

Im Gegensatz zum Hypophysenvorderlappen-Gesunden scheint TRH bei einem Großteil der Akromegalien zu einem weiteren Anstieg der pathologisch erhöhten hGH-Spiegel zu führen (26). Um zu untersuchen mit welcher Regelmäßigkeit eine TRH-induzierte Steigerung der hGH-Sekretion zu erwarten ist, haben wir bei 16 Patienten (9 Frauen, 7 Männer) mit florider Akromegalie einen TRH-Test mit 200 µg TRH durchgeführt. Gemessen wurden TSH-, hGH- und hPRL-Spiegel. Dabei kam es bei allen Patienten mit Ausnahme von Sch.A. und A.J. zu einem deutlichen Anstieg der hPRL-Spiegel, auch wenn der Basalspiegel pathologisch erhöht war (Tab.1).

Die erhöhten basalen hPRL-Spiegel bei der Akromegalie können einmal durch Bildung des hPRL im Tumor, zum anderen durch eine Hemmung der PIF-Sekretion bzw. des PIF-Transportes zum Hypophysenvorderlappen bedingt sein.

Die hGH-Spiegel stiegen ebenfalls bei 12 Patienten deutlich an, 2 Patienten zeigten hingegen keine Stimulation der hGH-Sekretion nach TRH, bei 2 Patienten kam es sogar zu einem Abfall der hGH-Spiegel (Tab.1).

Die TSH-Spiegel zeigten in 4 Fällen (Fe.K., L.G., M.M., G.Li.) keinen Anstieg, in einem Fall (S.J.) war der TRH-induzierte TSH-Anstieg vermindert. Diese Befunde sind nicht auf eine eingeschränkte TSH-Reserve bei diesen Patienten, sondern auf die oft nicht unterbrochene Gabe von Schilddrüsenhormonen zur Behandlung einer Struma zurückzuführen(28).

3.3. TRH-Test bei Patienten mit inaktiver Akromegalie

Bei 12 Patienten (7 Frauen, 5 Männer) mit Akromegalie wurde postoperativ der TRH-Test durchgeführt. Alle Patienten hatten nach dem transssphenoidalen Eingriff (28) im Vergleich zu praeoperativ deutlich niedrigere hGH-Basalspiegel. Bei 8 Patienten lagen sie unter 4 ng/ml. L.G. hatte praeoperativ einen hGH-Spiegel von 560 ng/ml (Tab.1), der nach der Operation auf 44 ng/ml abgefallen war (Tab.2). Bei K.K., dessen praeoperativer hGH-Spiegel über 100 ng/ml lag (Tab.1), fiel dieser auf 14 ng/ml (Tab.2). Bei den Patientinnen F.S. und M.N. lag der postoperative hGH-Spiegel zwischen 20 und 30 ng/ml (Tab.2), der ebenfalls abgefallen war, aber auf das Weiterbestehen der Aktivität der akromegalen Erkrankung hindeutete. TRH führte in 7 der 12 Fälle zu einem regelrechten Anstieg der hPRL-Spiegel. Die Patienten, die keine Stimulation nach TRH aufwiesen, hatten bis auf T.H. (Tab.2) alle postoperativ erniedrigte hPRL-Basalspiegel. Nur 4 zeigten auch postoperativ einen inappropriaten Anstieg der hGH-Sekretion nach TRH, wobei bei 3 Patienten der Basalspiegel unter 4 ng/ml lag.

Eine regelrechte TRH-induzierte TSH-Sekretion war ebenfalls nur in 4 Fällen nachweisbar. Hierbei ist zu beachten, daß bei einem Teil der Patienten die Schilddrüsenhormonmedikation nicht abgesetzt war, so daß ein Fehlen des TSH-Anstiegs nicht zwangsläufig als Hinweis auf eine thyreotrope Insuffizienz gewertet werden kann.

3.4. TRH-Test bei Patienten mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom

Bei 12 Patientinnen mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom wurde ein TRH-Test, wie unter 2.1. beschrieben, durchgeführt. Gemessen wurden jeweils die hPRL-, hGH- und die TSH-Spiegel. Dabei zeigte sich bei allen Patientinnen entweder nur ein sehr geringer oder überhaupt kein Anstieg der hPRL-Spiegel (siehe Tab.3). Die Prolaktin-Spiegel stiegen im Mittel 30 Minuten nach TRH auf maximal $117.4 \pm 27.8 \% \pm S$ des Basalspiegels (100 %).

Die TSH-Spiegel zeigten hingegen bei allen Patientinnen mit Ausnahme von J.H. und A.B. einen regelrechten Anstieg (siehe Tab.3), wohingegen die hGH-Sekretion durch TRH erwartungsgemäß nicht signifikant stimuliert wurde.

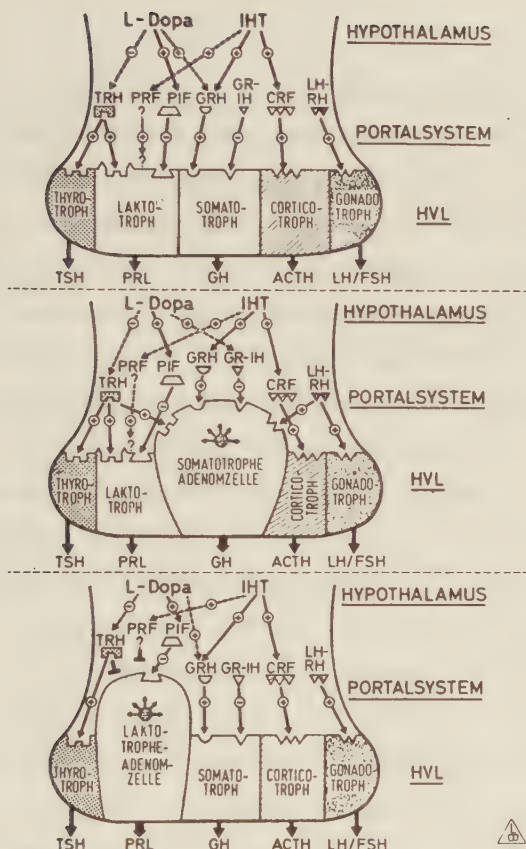


Abb. 5 Regulation der Hormon-Sekretion des Hypophysenvorderlappens

1. Normale Regulation;
 2. Akromegalie;
 3. Prolactin-produzierendes Adenom ("Prolactinom").
- Im Gegensatz zum normalen Somatotroph weist die somatotrophe Adenomzelle Rezeptoren für "fremde" Releasing Hormone (TRH und LH-RH) auf, die die hGH-Sekretion stimulieren können. Ferner kann L-Dopa entweder über die Freisetzung von GR-IH oder direkt zu einer Hemmung der hGH-Sekretion führen. Die laktotrophe Adenomzelle hat den Rezeptor für TRH und hPRF verloren, so daß TRH und der IHT, der wahrscheinlich die Freisetzung von hPRF stimuliert, zu keiner Steigerung der hPRL-Sekretion führen. Der PIF-Rezeptor scheint noch erhalten zu sein, da L-Dopa die hPRL-Sekretion hemmt. Inwieweit die L-Dopa-induzierte Hemmung der hPRL-Sekretion allein über die Freisetzung von PIF zustande kommt, ist nicht geklärt, da L-Dopa auch direkt an der Hypophyse anzugreifen scheint.
- + = Stimulation; - = Hemmung;
 ? = Die Existenz des Releasing Hormons ist nicht bewiesen;
 — = Experimentell gesichert;
 ---- = Experimentell nicht gesichert.

4. Diskussion

Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) ist ein Tripeptid, das beim Gesunden allein zur Stimulation der TSH- und hPRL-Sekretion führt (2,22,28). Im Gegensatz dazu kann bei Patienten mit Akromegalie durch die Applikation von TRH auch eine Stimulation der hGH-Sekretion hervorgerufen werden (9,17,26). So fanden wir bei 12 von 16 Patienten zum Teil exzessive Anstiege der hGH-Spiegel nach TRH-Gabe. Auch von dem Gonadotropin-Releasing-Hormon, das beim Gesunden allein die Gonadotropin-Sekretion stimuliert, wurde gezeigt, daß es bei Akromegalen zum weiteren Anstieg der hGH-Spiegel führen kann (25). Dabei findet sich nicht zwangsläufig bei den Patienten, die auf TRH eine inappropriete hGH-Sekretion zeigen, auch eine Stimulation der hGH-Sekretion nach GnRH und umgekehrt (28). Die Ursache der Stimulation der hGH-Sekretion durch für andere Hypophysenvorderlappen-Hormone spezifische hypophyseotrope Hormone ist nicht klar. Am ehesten kommt eine Degeneration des Rezeptors an der Membran der somatotrophen Zelle in Frage, durch die die Spezifität für GRH verloren gegangen ist. EDDY et al., KANEKO et al. sowie WILBER et al. (7,19,31) konnten die Existenz spezifischer Rezeptoren für die Releasing-Hormone in der Membran der Hypophysenzellen wahrscheinlich machen. Die Spezifität der Releasing-Hormonwirkung ist nicht nur durch die molekulare Struktur des Releasers, sondern auch durch den korrespondierenden Zellrezeptor determiniert. Neue Untersuchungen haben gezeigt, daß die Releasingfaktoren über das Adenyl-Zyklasesystem wirken und durch die Bildung von zyklischem 3'5'-Adenosinmonophosphat zur Hormonsekretion der Hypophyse führen. Entsprechend wird eine Hemmung

3'-5'-AMP-Akkumulation im Hypophysenvorderlappen durch GHIH hervorgerufen (1). Bei diesem Vorgang wird die Zellmembran der Target-Zellen im Hypophysenvorderlappen depolarisiert, was eine Aufnahme von Calcium zur Folge hat. Dieser Vorgang soll für eine Aktivierung der Hormonsynthese sowie die Emiozytose (Ausstossung von reifen sekretorischen Granula in den perivaskulären Raum mit Hormondiffusion in den Blutstrom) fördern (30). Eine Aktivierung des Adenylzyklasesystems bei Hypophysentumoren durch nicht spezifische hypothalamische Polypeptide für die jeweiligen HVL-Hormone führen SCHORR et al. (27) auf eine Veränderung der Struktur des Zellrezeptors zurück. Dieser Rezeptor bindet jetzt auch "fremde" Releasing-Hormone, die zu einer Stimulation der hGH-Sekretion führen (Abb.5). So soll auch im Gegensatz zur Hemmung der Hypoglykämie und Arginin stimulierten hGH-Sekretion die TRH- und GnRH-stimulierte hGH-Sekretion des Akromegalen nicht durch GRIH gehemmt werden (14). Dabei stellt die Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion durch TRH keinen Hinweis auf die Aktivität der Erkrankung dar. So fanden SAMAAAN et al. (26) auch nach Normalisierung der hGH-Spiegel nach transssphenoidaler Operation bei einigen Patienten einen TRH induzierten Anstieg der hGH-Spiegel. Auch wir beobachteten bei 4 Patienten nach transsphe-noidaler Operation eine Stimulation der hGH-Sekretion nach TRH, wobei bei einer Patientin der Basalspiegel unter 4 ng/ml lag und nach TRH auf 24.2 ng/ml anstieg (Tab.2). Die Stimulation der hPRL-Sekretion durch TRH bei Patienten mit aktiver Akromegalie war variabel, was durch die Ausdehnung des Tumors bedingt ist. Interessant war, daß bei den 4 akromegalen Patienten mit Hyperprolaktinämie es zu einem deutlichen Anstieg der Prolaktin-Spiegel nach

TRH kam (Tab.1). Hier muß angenommen werden, daß die Hyperprolaktinämie bei Akromegalen, die auch von anderen Autoren beobachtet wurde (11,12,18), nicht die Folge einer konkomitanten hPRL-Produktion des somatotrophen Tumors ist, sondern der suprasellären Extention mit Okklusion des Portalsystems. Diese hat zu einer Enthemmung der laktotrophen Zellen der gesunden Hypophyse und damit zur Hyperprolaktinämie geführt. Die TSH-Sekretion war in jedem Falle stimulierbar mit Ausnahme der Patienten, bei denen eine Schilddrüsenmedikation kurz bis vor Testbeginn durchgeführt wurde. Hier wurde kein regelrechter TRH-induzierter Anstieg der TSH-Spiegel beobachtet (Tab.1). Wie oben erwähnt, persistierte nach Operation in einigen Fällen die TRH-stimulierte hGH-Sekretion (L.G., s.Tab.1 und 2). Die hPRL- und TSH-Sekretion war bei einigen Patienten als Folge einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz nicht mehr nachweisbar (Tab.2).

Eine vermehrte Sekretion von hPRL führt bei der gesunden, geschlechtsreifen Frau zur Laktation bzw. Galaktorrhoe (4,10). Die Ursache der durch Hyperprolaktinämie bedingten Amenorrhoe ist unklar. Die LH-Sekretion nach GnRH ist nur bei Patienten mit großen Prolaktin-produzierenden Hypophysentumoren beeinträchtigt (13,28). Auch bei den von uns untersuchten Patienten fanden sich nur bei 2 von 12 Fällen ein verminderter Anstieg der LH-Spiegel nach GnRH (28). Die Ursache für eine Hyperprolaktinämie kann einmal in einem hPRL-produzierenden Hypophysenadenom liegen, und zum anderen kann die Enthemmung des Hypophysenvorderlappens, von der die hPRL-Sekretion überwiegend inhibierenden hypothalamischen Steuerung, eine Hyperprolaktinämie hervorrufen (28).

DAUGHADAY (5) unterscheidet fünf Ursachen der Galaktorrhoe und

damit der Hyperprolaktinämie: Eine primär hypothalamische, eine medikamentöse, eine hormonale (Östrogene, Hypothyreose), eine neurogene und eine tumoröse Hyperprolaktinämie. Die Einteilung, die sich nach der Ätiologie richtet, kann vereinfacht werden, indem nur noch zwischen hypophysär autonomer und hypothalamischer Hyperprolaktinämie unterschieden wird. Zu Letzterer sind neben der primär hypothalamischen auch die medikamentös-, hormonal- und neurogen-induzierte Hyperprolaktinämie zu zählen. Die Differentialdiagnose ergibt sich aus der Anamnese und dem klinischen Befund. Allein die Differenzierung zwischen primär hypothalamisch induzierter hPRL-Mehrsekretion und einem Prolaktin-produzierenden Mikroadenom ohne röntgenologische Hinweise auf eine Vergrößerung der Sella turcica kann auf Grund anamnestischer und klinischer Befunde nicht gestellt werden. Nach JACOBS et al. (18) liegt immer dann ein Hypophysentumor vor, wenn der hPRL-Spiegel über 500 ng/ml liegt, was etwa 10 000 $\mu\text{E}/71/222/\text{ml}$ entspricht. FRIESEN et al. (13) fanden ein Mikroadenom bei einem Patienten mit einem hPRL-Spiegel von 800 uE/ml. Diese Befunde verdeutlichen, daß der hPRL-Spiegel allein für die Differentialdiagnose hypothalamisch-hypophysäre Ursache nicht geeignet ist. Von den 12 Patientinnen mit Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom und Hyperprolaktinämie hatten 8 eine röntgenologisch vergrößerte Sella, bei 4 Patientinnen war die Sella in den konventionellen Schädelaufnahmen nicht vergrößert. Bei allen Patientinnen wurden die hPRL-Spiegel nach TRH-Stimulation gemessen. Dabei ergab sich, daß der TRH-induzierte Anstieg in keinem Fall zeitgerecht und nur in einem Fall in einer mit gesunden Kontrollpersonen in vergleichbarer Höhe ausfiel. Dies steht deutlich im

Gegensatz zu den akromegalen Patienten mit Hyperprolaktinämie, die eine regelrechte Stimulation der hPRL-Sekretion aufweisen. Diese Befunde stimmen mit denen von DEL POZO et al. (6) überein, der bei 6 Patienten mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom und Hyperprolaktinämie keinen adäquaten Anstieg der hPRL-Spiegel nach TRH beobachtete. Wir interpretieren diese Befunde nicht als Hinweis auf eine hypothalamisch-funktionelle Ursache der Hyperprolaktinämie, sondern auf eine autonome hypophysäre hPRL-Sekretion, zumal auch bei 8 männlichen Patienten mit Prolaktin-produzierenden Tumoren und zum Teil exzessiv erhöhten hPRL-Spiegeln eine Stimulation der hPRL-Sekretion nach TRH ausblieb (29). Wir sind deshalb der Meinung, daß das Nichtansprechen der hPRL-Sekretion auf TRH als ein Hinweis für die autonome hypophysäre hPRL-Sekretion gewertet werden könnte, so daß auch dann, wenn keine röntgenologisch nachweisbare Veränderung der Sella turcica vorliegt, auf ein hPRL-produzierendes Mikroadenom der Hypophyse geschlossen werden kann.

Andere Störungen von hypophysären Partialfunktionen wurden durch die Hyperprolaktinämie nicht hervorgerufen. So lag die bei unseren Patienten gefundene TSH-Sekretion nach TRH bis auf die beiden mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelten Patienten im Bereich der Norm (Tab.3). Die hGH-Sekretion wurde durch TRH erwartungsgemäß nicht beeinflusst.

5. Zusammenfassung

5.1. Normalpersonen

Bei 6 gesunden männlichen Probanden wurde ein TRH-Test durchgeführt. 200 µg TRH wurden unter Nüchternbedingungen intravenös injiziert. Gemessen wurden hPRL, TSH und hGH durch radioimmunologische Bestimmungen. Es kam dabei zu einem prompten Anstieg der hPRL- und TSH-Spiegel, während die hGH-Sekretion nicht signifikant beeinflusst wurde. Bei 12 Frauen mit regelrechter Prolaktinsekretion lagen die Basalspiegel höher, und es kam zu einem signifikant höheren Anstieg der Prolaktinspiegel im Vergleich zu den männlichen Kontrollpersonen.

5.2.1. Aktive Akromegalie

Ein TRH-Test wurde bei 16 Patienten mit aktiver Akromegalie durchgeführt. Übereinstimmend mit anderen Autoren fanden wir bei 12 Patienten einen ausgeprägten Anstieg der hGH-Spiegel nach TRH-Gabe. Die TSH-Sekretion war in 12 Fällen stimulierbar. Nur Patienten, die bis kurz vor Testbeginn Schilddrüsenhormone bekamen, zeigten keinen TRH-induzierten Anstieg des TSH-Spiegels. Die Stimulation der hPRL-Sekretion war variabel und durch die Ausdehnung des Tumors bedingt.

5.2.2. Inaktive Akromegalie

Bei 12 Patienten mit inaktiver Akromegalie nach transssphenoidaler Operation wurde ein TRH-Test durchgeführt. Bei 4 Patienten kam es auch nach der Operation noch zu einer Stimulation der hGH-Sekretion. Bei einigen Patienten blieb der Anstieg der TSH- und hPRL-Sekretion als Folge einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz aus.

5.3. Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom

Bei 12 Patientinnen mit Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom wurde ein TRH-Test durchgeführt. Der durch TRH-induzierte Anstieg der hPRL-Spiegel fiel in keinem Fall zeitgerecht und mit einer Ausnahme in einer mit gesunden Kontrollpersonen vergleichbaren Höhe aus. Ähnliche Befunde wurden schon von anderen Autoren beschrieben. Wir interpretieren das als Hinweis auf eine autonome hypophysäre hPRL-Sekretion. Die TSH-Sekretion lag, bis auf die mit Schilddrüsenhormon vorbehandelten Patienten im Normbereich. Die hGH-Sekretion wurde erwartungsgemäß nicht beeinflusst.

Literaturverzeichnis

1. BORGEAT, P., DROUIN, J., BELANGER, A. and LABRIE, F.
Inhibitory Effect of Growth Hormone-Release Inhibiting
Hormone on Cyclic-AMP Accumulation in Rat Anterior-
Pituitary Gland in-vitro
Fed. Proc. 33:263, 1974
2. BOWERS, C.H., FRIESEN, H.G., HWANG, P., GUYDA, H.J.
and FOLKERS, K.
Prolactin and Thyrotropin Release in Man by Synthetic
Pyroglutamyl-Histidyl-Prolinamide
Biochem. Bioph. Res. Comm. 45:1033, 1971
3. BRAZEAU, P., W. VALE, R. BURGUS, N. LING, M. BUTCHER,
J. RIVIER, R. GUILLEMIN:
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion
of immunoreactive pituitary growth hormone.
Science 179, 77 (1973).
4. COWIE, A.T., J.S. TINDAL:
The physiology of lactation.
Edward Arnold, London, 1971.
5. DAUGHADAY, W.H.:
The adenohypophysis.
In: Textbook of endocrinology. Ed.R.H. Williams.
W.B.Saunders Comp., Philadelphia, London.
Toronto. 1974.
6. DEL POZO, E., R.BRUN del RE, L.VARGA, H.FRIESEN:
Inhibition of prolactin secretion in man by CB-154
(2-Br- α -ergocryptine).
J.Clin.Endocr.35, 768 (1972).
7. EDDY, L.S., HERSHAM, J.M. and BARKER, S.B.
Binding of Thyrotropin Releasing Hormone in Thyrotropin
Secreting Cells
Fed. Proc. 31:221, 1972
8. EHRHARDT, F., I.MARSCHNER, R.C.PICKARDT, P.C.Scriba:
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmuno-
logischen Thyreotropin-Bestimmung.
Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 11, 381 (1973).

9. FAGLIA, G., BECK-PECCOZ, P., FERRARI, C., TRAVAGLINI, P., AMBROSI, B. and SPADA, A.
Plasma Growth Hormone Response to Thyrotropin-Releasing-Hormone in Patients with Active Acromegaly
J. Clin. End. 36:1259, 1973
10. FORSYTH, I.A., C. R. W. EDWARDS:
Human prolactin: Its isolation, assay and clinical applications
Clin.Endocr. 1, 293 (1972)
11. FRANTZ, A.G., KLIMBERG, D.L. and NOEL, G.L.
Studies on Prolactin in Man
Rec. Progr. Horm. Res. 28:527, 1972
12. FRIESEN, H.G.
Prolactin: Its Physiologic Role and Therapeutic Potential
Hosp. Pract. 9:123, 1972
13. FRIESEN, H., G.TOLIS, R.SHIN, P.HWANG:
Studies on human prolactin: Chemistry, radioreceptor assay and clinical significance.
In: Human Prolactin.
Eds. J.L.Pasteels, C.Robyn.
Excerpta medica, Amsterdam, 1973.
14. GIUSTINA, G., E.RESCHINI, M.PERACCHI, L.CANTALAMESSA, F.CAVAGNINI, M.PINTO, P.BULGHERONI:
Failure of somatostatin to suppress thyrotropin releasing factor and luteinizing hormone releasing factor-induced growth hormone release in acromegaly.
J.Clin.Endocr. 38, 906 (1974).
15. GUILLEMIN, R.:
Hypothalamic control of the secretion of adenohipophysial hormones.
In: Advances in Metabolic Disorders,Bd.V;
Eds. R.Levine, R.Luft.
Academic Press, New York, 1971.
16. GUILLEMIN, R., R.BURGUS:
The hormones of the hypothalamus.
Sci.Amer. 227, 24 (1972).

17. IRIE, M. and TSUSHIMA, T.
Increase of Serum Growth Hormone Concentrations following
Thyrotropin-Releasing Hormone Injection in Patients with
Acromegaly or Gigantism
J. Clin. End. 35:97, 1972
18. JACOBS, L.S., W.H.DAUGHADAY:
Prolactin secretion in pituitary and hypothalamic disease.
In: Human prolactin.
Eds. J.L. Pasteels, C. Robyn.
Exc.med. Amsterdam, 1973.
19. KANEKO, T., OKA, H., SAITO, S., MUNEMURA, M., MUSA, K.,
ODA, T., YANAIHARI, N. and YANAIHARI, C.
In-vitro Effects of Synthetic Somatotropin-Release
Inhibiting Factor on Cyclic-AMP Level and GH Release
in Rat Anterior-Pituitary Gland
Endocr. Jap. 20:535, 1973
20. LEWIS, U.J., R.N.P.SINGH:
Recovery of prolactin from human pituitary glands.
In: Human prolactin. Eds.J.L.Pasteels, C.Robyn.
Excerpta medica, Amsterdam, 1973.
21. MARSCHNER, I., F.EHRHARDT, P.C.SCRIBA:
Calculation of the radioimmunoassay standard curve by
"spline function".
In: Radioimmunoassay and related procedures in
medicine. Band I.
Eds. E.J.Garcia, E.H.Belcher.
IAEA, Wien, 1974.
22. PICKARDT, C.R., W.GEIGER, R.FAHLBUSCH, P.C.SCRIBA:
Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei
hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern.
Klin.Wschr. 50, 42 (1972).
23. REICHLIN, S.: Neuroendocrinology.
In: Textbook of Endocrinology.
Eds. R.H. Williams, 5th Edition,
W.B. Saunders Comp., Philadilphia, London, Toronto 1974.
24. RODBARD, D., P.L.RAYFORD, G.T.ROSS:
Statistical quality control of radioimmunoassay.
In: Statistics in Endocrinology,
Eds. J.W. McArthur, Th. Coltart,
The MIT-Press, Boston, 1970.

25. RUBIN, A.L., R. LEVIN, R.I.BERNSTEIN, J.B.TYRRELL, C.NOACCO, P.H.FORSHAM:
Stimulation of growth hormone by luteinizing hormone-releasing hormone in active acromegaly.
J.Clin.Endocr. 37, 160 (1973).
26. SAMAAAN, A., M.E.LEAVENS, R.H.JESSE JR.:
Serum growth hormone and prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in patients with acromegaly before and after surgery.
J.Clin.Endocr. 38, 957 (1974).
27. SCHORR, I., HINSHAW, H.T., COOPER, M.A., MAHAFFEE, D. and NEY, R.L.
Adenyl Cyclase Hormone Responses of Certain Human Endocrine Tumors
J.Clin.Endo. 34, 447, 1972
28. v.WERDER, K.: Wachstumshormone und Prolactin-Sekretion des Menschen
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1975
29. v.WERDER, K., R.FAHLBUSCH, C.R.PICKARDT, M.K. RJOSK and P.C.SCRIBA:
Surgical and medical therapy of hyperprolactinemia associated with pituitary tumors (In prep.)
30. v.WERDER, K. und SCHWARZ, K.
Regulation der Sekretion von Wachstumshormon beim Menschen
Deutsch. Med. Wschr. 52:2012, 1973
31. WILBER, J.F. and SEIBEL, J.
Hypothalamic Hypophysiotropic Hormones
Serono Conference, Acapulco, July 1972, Abstract 46
32. YALOW, R.S., S.A.BERSON:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J.Clin.Invest. 39, 1157 (1960).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P.C. Scriba
für die Überlassung meines Themas.

Sehr herzlich möchte ich Herrn Priv.Do. Dr. K. v.Werder
für seine Anleitung, aufwendige Mühe und immerwährende
freundliche Beratung danken.

Den Damen des Labors für klinische Endokrinologie danke
ich für ihre Arbeit sehr.

Lebenslauf

Am 11.11.1949 wurde ich, Renate Gay, geb. Dörner als 4. Kind des Arztes Dr. Erich Dörner und der Ärztin Dr. Irmgard Dörner, geb. Rummel, in Halle/Saale geboren.

Von 1956 bis 1964 besuchte ich die allgemeinbildende polytechnische Oberschule in Lützen bei Leipzig. Von 1964 bis 1968 besuchte ich die erweiterte Oberschule in Lützen und legte 1968 das Abitur "Mit Auszeichnung bestanden" ab. Pflichtgemäß absolvierte ich in der Zeit von 1964 bis 1968 zusätzlich eine Lehre als Zierpflanzengärtnerin, die ich 1968 mit dem Facharbeiterzeugnis "Sehr gut" abschloß.

1968 begann ich an der Universität Leipzig das Studium der Humanmedizin. Mein Vorphysikum und Physikum legte ich mit "Gut" bzw. "Sehr gut" ab. 1970 begann ich das Fachstudium. Während dieser Zeit arbeitete ich erst in einem Spezialkurs für Physiologie am Carl-Ludwig-Institut in Leipzig. Anschließend arbeitete ich zwei Jahre im Forschungsprojekt "Diabetes" am Pathologischen Institut der Universität Leipzig über den Stoffwechsel diabetischer Rattenglomerula.

Am 6.1.1973 heiratete ich den Arzt Dr. Steffen Gay. Im April 1973 glückte meinem Mann und mir die Flucht nach der Bundesrepublik.

1973 studierte ich ein Semester an der Universität Würzburg. Im Herbst zog ich mit meinem Mann nach München, setzte mein Studium fort und schloß im Dezember 1974 mein Staatsexamen mit dem Prädikat "Sehr gut" ab.

